

UNIVERSITÉ PARIS V
FACULTÉ DE MÉDECINE NECKER-ENFANTS MALADES

Dossier n° 1954 L

ANNÉE 1971

68

THÈSE

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLÔME D'ÉTAT)

PAR

Claude, Julien CARTIER

ANCIEN EXTERNE DES HÔPITAUX DE PARIS

né le 10 septembre 1943 à Ardentes (Indre)

Présentée et soutenue publiquement le

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE DES TUMEURS EXTRA-PANCRÉATIQUES
HYPOGLYCÉMIANTES A SECRÉTION " INSULIN-LIKE " . A PROPOS
D'UNE OBSERVATION A LOCALISATION PLEURALE.

Président : Monsieur CORNET, Professeur de Pathologie médicale.

UNIVERSITÉ PARIS V
FACULTÉ DE MÉDECINE NECKER-ENFANTS MALADES

Dossier n° 1954 L

ANNÉE 1971

THÈSE

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLÔME D'ÉTAT)

PAR

Claude, Julien CARTIER

ANCIEN EXTERNE DES HÔPITAUX DE PARIS

né le 10 septembre 1943 à Ardentes (Indre)

Présentée et soutenue publiquement le

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE DES TUMEURS EXTRA-PANCRÉATIQUES
HYPOGLYCÉMIANTES A SECRÉTION " INSULIN-LIKE " . A PROPOS
D'UNE OBSERVATION A LOCALISATION PLEURALE.

Président : Monsieur CORNET, Professeur de Pathologie médicale.



Je dédie cette thèse à mon père, récemment décédé,

pour tout ce que je dois,
à son affection,
à sa lumière,
à son exemple.



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41556021_0039

A mon Maître et Président de thèse,
Monsieur le Professeur CORNET,

en témoignage de ma profonde gratitude
pour l'accueil bienveillant
qu'il m'a réservé.

A Monsieur le Professeur GRIVAUX
qui m'a inspiré le sujet de cette thèse,
et m'a aidé de ses conseils,

qu'il me permette de lui dire,
ici, toute ma reconnaissance.

A mes Maîtres durant mon Externat,

Monsieur le Professeur LOEPER,
Monsieur le Professeur JUDET,
Monsieur le Professeur REDON,
Monsieur le Professeur BARIETY,
Monsieur le Professeur ALBOT,
Monsieur le Professeur COURY,
Monsieur le Professeur VIALATTE,
Monsieur le Professeur LANVIN,

A tous ceux qui m'ont conseillé
et fait profiter de leur expérience durant mes études,

qu'ils trouvent ici l'expression de toute ma gratitude,
pour tout ce qu'ils m'ont appris,
et pour leur sollicitude à mon égard.

I. INTRODUCTION

La connaissance de tumeurs malignes hypoglycémiantes extra-pancréatiques déterminant un syndrome clinique et biologique, analogue à celui des adénomes langerhansiens sécrétants, remonte déjà à plusieurs décennies. Toutefois, ce ne furent d'abord que des manifestations cliniques très particulières qui attirèrent l'attention, faute de moyens de mieux préciser les perturbations biochimiques et surtout l'aspect histologique propre à ces tumeurs ; la microscopie électronique devait à cet égard faire avancer le problème.

Ce problème a d'abord été obscurci par le fait que ces tumeurs hypoglycémiantes peuvent affecter des localisations fort diverses :

- intra-abdominales ;
- rétropéritonéales ;
- intra-thoraciques ;
- périphériques même.

Il a donc fallu qu'après qu'un certain nombre de cas ait été publié, un regroupement se fasse, réunissant ainsi des lésions différentes aux conséquences pourtant identiques : l'hypoglycémie dite organique.

En même temps d'ailleurs, on distinguait trois syndromes au moins concernant des tumeurs extra-pancréatiques hypoglycémiantes, mais que leur localisation propre distinguait entre elles.

On eut ainsi :

- Le syndrome de DOEGE et POTTER, le mieux connu, englobant les déterminations intra-thoraciques et intra-abdominales, foie excepté ;
- Le syndrome de NADLER, WOLFER et ELLIOTT qui précisément ne concerne que l'hépatome hypoglycémiant ;
- Le syndrome d'ANDERSON enfin, qui se limite aux hypoglycémies d'origine corticosurrénalienne.

Nous avons eu l'occasion de suivre, auprès de Monsieur le Docteur GRIVAUX, dans son service de l'Hôpital Broussais à PARIS, un cas absolument typique de tumeur extra-pancréatique hypoglycémiante, un fibrosarcome de localisation pleurale prenant par conséquent place parmi les cas de syndrome de DOEGE et POTTER.

C'est pourquoi, sur le conseil de nos Maîtres, nous avons consacré notre thèse aux tumeurs extra-pancréatiques, plus particulièrement de localisation thoracique, qui semble d'ailleurs rarement observée parmi la centaine de cas actuellement publiés.

Le syndrome biochimique chez ces malades est au moins aussi curieux que le syndrome clinique car, si on trouve régulièrement une courbe glycémique dont l'effondrement nocturne et les données des examens statiques et dynamiques signent bien la nature organique, l'insulinémie, elle, demeure pratiquement normale.

On est donc arrivé à l'hypothèse d'une sécrétion, par la tumeur, d'une para-insuline, d'une substance insuline-like dans son action, mais non dans sa nature chimique.

Le problème des tumeurs extra-pancréatiques hypoglycémiantes n'est pas encore totalement résolu, malgré les travaux multiples et précis qui lui ont été consacrés. Il s'agit donc d'une question dont l'intérêt est double :

- 1°) - Intérêt pratique avant tout ; car le malade présentant des crises hypoglycémiques répétées, sévères, risque évidemment les plus redoutables complications, voire une évolution fatale, faute d'une identification de l'étiologie des accidents.

L'ablation de la tumeur sécrétante rétablit l'équilibre biochimique, et seule, alors, est à redouter une récurrence néoplasique, qui, d'après les observations publiées, ne paraît pas très précoce ;

- 2°) - Intérêt dogmatique ensuite ; car une explication de cette fonction sécrétoire d'un tissu non endocrinien, le plus souvent mésenchymateux (c'est-à-dire de soutien) a été déjà recherchée. Nous verrons où en sont actuellement les hypothèses et les faits concrets pour rendre compte de cette activité insulinogène assez inattendue.

Bien que manquant d'examen histochimiques et ultra-microscopiques, notre observation apporte cependant des détails cliniques, biologiques, radiologiques, anatomopathologiques, suffisants pour enrichir un dossier déjà fourni et d'augmentation rapide. En effet, les observations princeps datent de 1929, en 1963, LEGER collationnait 39 observations, en 1966, LAMOTTE parlait de 100 cas, et en 1970 LAURENT et DEBRY renaient 84 cas pour le seul syndrome de DOEGE et POTTER.

Tout en conservant sa rareté numérique, l'hypoglycémie d'origine tumorale extra-pancréatique prend cependant une place croissante parmi les diagnostics à envisager devant des troubles inexpliqués du métabolisme glucidique.

Nous avons établi le plan de travail que voici :

- Tout d'abord, un "historique" nous permettra de suivre depuis les cas princeps de 1929 la publication d'observations cliniques, anatomopathologiques et bientôt surtout biochimiques et histopathologiques ; ainsi se sont dégagées des conceptions satisfaisantes (sinon encore toujours démontrées) rendant compte des faits observés ;
- Ensuite, nous exposerons notre "Observation" ;
- Nous la ferons suivre d'une "Etude clinique", rappelant comment se présente cette symptomatologie hypoglycémique particulière, quelle en est l'évolution, quelles en sont les possibles complications et états pathologiques associés ;
- Nous arriverons ainsi à l' "Anatomopathologie", qu'il s'agisse de la localisation de la tumeur, du viscère à partir duquel elle s'est développée, ou de la nature macroscopique et microscopique, voire ultra-microscopique et histochimique, des éléments qui la composent ;
- Puis à la "physiopathogénie", des hypothèses jetant un jour nouveau sur ce curieux phénomène sécrétoire insulino-like de tissus mésenchymateux, pourtant sans destinée endocrinienne.
- Il nous restera alors à envisager les éléments du "diagnostic positif et différentiel", dont la confirmation sera obtenue par le retour à la normale de la glycémie une fois la tumeur responsable chirurgicalement extirpée.

*

*

*



II. HISTORIQUE

Trente neuf observations colligées en 1963 par LEGER, cont par LAMOTTE en 1966, cent-vingt plus récemment encore. Ces chiffres montrent la rapide progression de l'intérêt accordé depuis une quarantaine d'années aux tumeurs extra-pancréatiques hypoglycémiantes.

Lorsque BARENGHI, en 1966, fixe à 120 le nombre des cas d'hypoglycémie des tumeurs extra-pancréatiques, il réunit sans distinction les différentes localisations de la lésion sécrétant une para-insuline. Pour notre part, nous ne retiendrons que celles qui ont été groupées en un syndrome dit de POTTER et DOEGE, et, plus particulièrement encore, les cas de tumeurs intra-thoraciques, et surtout pleurales. Les autres déterminations (au niveau du foie avec réalisation du syndrome de NADLER et WOLFER, au niveau des corticosurrénales, dans le syndrome de ANDERSON) ne seront ici que citées pour leur intérêt historique, puisque ces travaux ont fait avancer la question qui nous occupe ; mais, sur le plan clinique les faits sont différents, et dans ce modeste exposé que nous présentons ici, force nous est de nous limiter à la variété tumorale que nous avons pu nous-même observer et étudier.

Mais il peut toutefois être bon, dans un premier temps, de s'attarder un peu sur les toutes premières observations qui ont permis l'identification respective des trois syndromes concernant les tumeurs extra-pancréatiques hypoglycémiantes :

1°) - Syndrome de DOEGE et POTTER.

L'année 1930, et indépendamment l'un de l'autre, POTTER d'une part, DOEGE d'autre part, décrivaient un cas de fibrosarcome volumineux du médiastin, entraînant un syndrome hypoglycémique :

Le malade était soigné pour pleurésie, mais l'épanchement avait été précédé d'angor, de dyspnée, d'asthénie. A son hospitalisation, alors qu'il était âgé de 62 ans, cet homme était très cyanosé, et présentait des épisodes de délire avec logorrhée, cédant à un goutte-à-goutte rectal de soluté glucosé. Après aspiration du liquide, on put, sur les clichés, constater la présence d'une volumineuse masse thoracique gauche, d'allure tumorale. Celle-ci est excisée. L'examen anatomopathologique donne : fibrosarcome de faible malignité.

Mais six ans plus tard, en 1934, les malaises réapparaissent, allant jusqu'au coma et l'on pense à une tumeur cérébrale. Un dosage de la glycémie donne 0,40 g/litre. On se demande s'il ne s'agit pas d'une origine surrénale, mais on se souvient alors de la tumeur intra-thoracique antérieurement excisée et on pense à une récurrence. L'évolution ne laisse pas le temps de trancher, le malade décédant d'une occlusion par hernie étranglée.

Les dosages glycémiques n'étaient pas à l'époque de pratique courante, ce qui explique qu'une corrélation plus étroite n'ait pu, à priori, être évoquée entre la tumeur, son exérèse, et le comportement glycémique.

Ce n'est qu'en 1934, peu de temps avant le décès, que DOEGE se

déclare convaincu au vu des clichés, que l'hypoglycémie provenait d'une récurrence de la tumeur initiale, reproduisant la même symptomatologie que celle qui avait été observée au début de la maladie.

Ce cas princeps suivi sept années, et bien étudié, mérite qu'on le désigne, comme ceux, analogues, qui suivront, par le terme de syndrome de DOEGE-POTTER. Cette individualisation qui a permis en 1970 à LAURENT et DEBRY de collationner 84 cas, auxquels nous ajouterons notre observation personnelle, n'est peut être pas définitive, car elle n'est pas entièrement satisfaisante.

2°) - Syndrome de NADLER et WOLFER.

Par ailleurs, en 1929, NADLER et WOLFER d'une part, ELLIOT d'autre part, la même année, décrivaient le cas d'un Noir chez qui on constate, par biopsie, un adénocarcinome primitif du foie, inopérable. Peu après, surviennent des accès hypoglycémiques graves, allant jusqu'au coma, avec une glycémie descendant jusqu'à 0,40 g/litre, des épisodes de diplopie, des phases délirantes. La mort survient en coma hypoglycémique à 0,13 g/litre.

La vérification montre que 70 à 80 % de la glande hépatique sont constitués par du tissu tumoral avec absence de glycogène à son niveau.

Par la suite, une quarantaine de cas d'hépatomes primitifs avec hypoglycémie ont été rapportés.

Nous n'y reviendrons pas, car ils représentent un cas particulier des tumeurs extra-pancréatiques hypoglycémiantes assez éloigné de notre propre observation.

3°) - Syndrome d'ANDERSON.

Enfin, toujours pendant les mêmes années 1930, est publié le cas de ANDERSON :

Un homme de 33 ans souffre de diplopie passagère et d'épisodes comateux, de troubles psychiques, de paralysie faciale, de coma enfin, régressant sous l'effet du sérum glucosé. Deux mois plus tard, un nouvel épisode comateux emporte le malade.

La vérification montre la présence d'une tumeur encapsulée de la surrenale gauche, pesant 400 grammes, histologiquement carcinomateuse, mais rappelant un hépatome.

Il ne s'agissait pas semble-t-il d'une tumeur endocrine, d'autant moins que d'autres cas ultérieurement signalés et mieux étudiés permirent d'admettre la réalité d'un syndrome d'ANDERSON, tumeur sécrétante insulino-like, extra-pancréatique, de siège corticosurrénal.

Mais revenons maintenant, en ordre chronologique, aux tumeurs hypoglycémiantes susceptibles d'être placées dans le groupe du syndrome de DOEGE et POTTER :

Ce sont des fibrosarcomes pour la plupart, des neurofibromes, des mésothéliomes parfois.

- 1942 - ARKLESS constate, à l'origine d'une hypoglycémie "idiopathique", un rhabdomyofibrome diaphragmatique.
- 1956 - SILVIS et SIMON reprennent dans son ensemble la question des tumeurs non pancréatiques hypoglycémiantes.
- 1957 - SCHOLZ ne retient que des tumeurs fibrogéniques ;
 - KIPFER relève les cas de tumeurs malignes abdominales provoquant des accès d'hypoglycémie spontanée ;
 - Chez le malade de HOLTEN il s'agit d'un sarcome fusicellulaire.
- 1958 - ZOLLNER insiste sur la localisation intra-thoracique de ces tumeurs hypoglycémiantes ;

1958 - NESBITT cite une observation de mésothéliome malin hypoglycémiant, de même que KUHNLEIN et AUGUST.

en 1959 - L'observation de SELLMAN et PERKOFF concerne un mésothéliome intra-abdominal malin, hypoglycémiant ;

- Chez le malade de ROSSMAN, le neurofibrosarcome est de localisation médiastinale ;

- PEDERSEN parle de mésenchymome massif, malin, hypoglycémiant toujours ;

- MILLER à propos de deux cas retient surtout la nature mésodermique des tumeurs ;

Toujours en 1959, année très riche en observations,

- HOWARD décrit un hémangiopéritomycome rétro-péritonéal.

1960 - VOLK a vu un sarcome fusicellulaire abdominal entraîner des accidents d'hypoglycémie.

en 1961 - C'est également une localisation rétropéritonéale qu'observe MAC NAUGHTON pour un léiomyosarcome hypoglycémiant ;

- Un cas analogue était publié la même année par WHITNEY ;

- A nouveau voici un exemple de localisation intra-thoracique avec la publication de SCHMIDT et SCHURHOLZ ;

- ROGERS parle de tumeurs fibrogéniques

- PULSON et FEEHAN font état d'un mésothéliome originaire de la cavité pleurale et donnant lieu à une hypoglycémie sévère ;

- EVEN, la même année, insiste sur ce nouveau syndrome qui a perdu son caractère initial d'exception sans toutefois devenir très fréquent, mais qui, dorénavant, doit figurer parmi les hypothèses étiologiques d'une hypoglycémie "organique" ;

Toujours en 1961,

- BARJON et LABAUGE apportent un nouveau cas de tumeur intra-thoracique qu'ils ajoutent à onze cas analogues antérieurement publiés. La tumeur semblait ici provenir du ligament triangulaire, mais dans les autres observations, il est souvent difficile de préciser l'origine exacte : plèvre pariétale, diaphragme, ou poumon. Sur 38 cas publiés, ces auteurs comptent ainsi :

11 fois une localisation intra-thoracique
 15 fois un siège rétropéritonéal
 12 fois une localisation intra-péritonéale,
 hépatique, intestinale, voire pelvienne.

en 1962 - TASHIMA cite une masse intra-thoracique hypoglycémiant ;

- la même année, c'est aux mésothéliomes thoraciques hypoglycémiant que SORS, LEGER, DUBOST et THOMERET consacrent une étude d'ensemble.
- C'est également de tumeurs intra-thoraciques avec hypoglycémie qu'il s'agit dans l'article de MAIER et BARR ;
- GARFIELD et collaborateurs, décrivent un mésothéliome fibreux avec troubles psychiques et coma d'origine hypoglycémique ;
- DE COSTER, enfin, suit le cas d'un homme de 67 ans avec pendant les accès d'une durée de 18 minutes, une glycémie à zéro ; il s'agissait d'un neurofibrome, ou d'un fibrome, de siège intra-thoracique, avec évolution rapidement mortelle.

en 1963 - Le cas rapporté par LEGER, SORS, DUBOST et collaborateurs, concerne une femme de 54 ans présentant des troubles psychiques, des épisodes comateux, des tendances lipothymiques. On découvre chez elle une hypoglycémie à jeun de 0,28 g, une tumeur intra-thoracique occupant toute la partie moyenne du champ pulmonaire droit ; histologiquement, à la biopsie, c'est une tumeur conjonctive bénigne de type fibroblastique. L'examen de la pièce opératoire rectifie : mésothéliome bénin.

La courbe glycémique redevient normale, de même que les épreuves fonctionnelles.

De 1965 - date une observations assez voisine, rapportée par TUGAYE et DAUMET, concernant une tumeur mésenchymateuse thoracique avec hypoglycémie.

En 1966 - Chez la malade de LAMOTTE et collaborateurs, une femme de 65 ans, le syndrome hypoglycémique a pu être rattaché à deux tumeurs intra-abdominales considérées comme des métastases d'un épithéliome primitif de la vessie, excisé quelques années auparavant ; l'observation offre le particulier intérêt d'une étude ultra-structurale du tissu tumoral, permettant, à l'examen histochimique, d'identifier une substance proche de l'insuline à activité biologique notable. Ces constatations apportent des bases solides à l'établissement d'hypothèses physiopathogéniques, nous y reviendrons plus loin.

1967 - ROSSELIN et ASSAN, avec FREYCHET, DOLAIS et TCHOBROUTSKY, réunissent cinq observations personnelles publiées :

- 1°) - un homme de 75 ans chez qui un fibrosarcome rétropéritonéal de 3.250 grammes provoquait une glycémie à jeun de 0,25 g/litre et évolution mortelle en un mois à partir du coma inaugural ;
- 2°) - Une femme de 54 ans porteuse d'une tumeur pleurale mésenchymateuse, sans caractères histologiques évidents de malignité, mais récidivante, fibrome possible. La glycémie à jeun est passée en quatre ans de 0,60 g/litre à 0,40 g/litre après la récidive tumorale ; deux interventions chirurgicales ont été effectuées, complétées de traitement par delta-cortisone ;
- 3°) - Une femme de 50 ans atteinte de cancer secondaire du foie avec une glycémie à jeun de 0,40 g/litre, décès sept mois après la première manifestation clinique d'hypoglycémie ;

- 4°) - une femme de 83 ans porteuse d'une tumeur endothoracique mésothéliale entraînant une hypoglycémie à 0,40 g/litre à jeun, la mort survenant six mois après la première manifestation clinique d'hypoglycémie ;
- 5°) - un homme de 43 ans, enfin, chez qui également l'hypoglycémie avait pour origine un hépatome malin, et qui succomba un mois après le coma hypoglycémique inaugural.

Il faut encore ajouter, à cette nomenclature chronologique, la belle série de mises au point de LAURENT et DEBRY, datant de 1970, consacrée plus spécialement au syndrome de DOEGE et POTTER, tant sur le plan anatomopathologique et clinique, que biologique et physiopathologique. Mais, pour compléter ce panorama des tumeurs extra-pancréatiques hypoglycémiantes, ces auteurs étudient également l'hépatome hypoglycémiant du syndrome de NADLER, WOLFER & ELLIOT ; le syndrome d'ANDERSON enfin, avec localisation corticosurrénale de la tumeur hypoglycémiante.

Mais pour cette dernière variété, il est toujours délicat de distinguer entre une tumeur mésenchymateuse, donc théoriquement non endocrinienne, et une tumeur fonctionnelle. De plus quelques cas montrent qu'un adénome langerhansien coexistant peut parfois être le véritable responsable des accidents d'hypoglycémie ; telle, la toute récente observation de BRANDONE, MARTIN et MONTICELLI (1970) concernant une tumeur mésenchymateuse extra-pancréatique : un fibrosarcome abdominal que l'on serait tenté de retenir à l'origine des accidents glycémiques. Mais un adénome langerhansien existait également, faisant alors discuter de l'étiologie réelle des troubles métaboliques constatés.

Et voici maintenant, versée à cet important dossier, notre observation personnelle.

*

*

*

III. O B S E R V A T I O N

Monsieur V.D... est âgé de 79 ans lorsqu'il arrive dans le service du Docteur GRIVAUX, à l'Hôpital BROUSSAIS, adressé par le Docteur VICAL, de BAGNEUX, pour une poussée d'oedèmes irréductibles au cours d'une insuffisance cardiaque aiguë, nécessitant une hospitalisation d'urgence le 9.09.1969.

*

I - Symptomatologie à l'entrée :

Il existe une insuffisance cardiaque globale, avec :

- une cyanose importante ;
- un oedème bilatéral énorme des membres inférieurs ;
- un gros foie cardiaque douloureux, avec reflux hépato-jugulaire ;
- un hydrothorax droit ;
- une tachycardie à 100, les bruits du coeur étant bien frappés, réguliers,
sans galop ;
- un hippocratisme digital ;
- une discrète protéinurie.

On apprend que l'insuffisance respiratoire date de plus de trente ans, avec apparition progressive d'une dyspnée d'effort devenue très marquée (un étage), et d'une dyspnée de décubitus nette (nécessitant deux oreillers). Cette insuffisance respiratoire a évolué avec de nombreuses poussées infectieuses ; elle est très importante depuis un an.

L'ionogramme sanguin est peu modifié :

sodium	140	mEq/litre
potassium	4,5	mEq/litre
chlore	100	mEq/litre

Mais les gaz du sang confirment l'anoxie, l'hypercapnie, et l'alcalose métabolique :

p O ₂	59 mm Hg
p CO ₂	55 mm Hg
pH	7,43
R.A.	30 mEq/litre

On évacue 250 mL de liquide pleural ; mais la ponction doit être interrompue, le liquide devenant sanglant.

La cytologie est importante :

90 %	de lymphocytes
4 %	de monocytes
2 %	de plasmocytes
2 %	de polynucléaires.

A la culture, le liquide pleural contient du bacille d'Hoffman.

On institue un traitement de digoxine, théophylline, oxygène, (1,5 litre/minute) et une restriction hydrique. On pense qu'ainsi le problème sera résolu en quelques jours. Mais il n'en sera rien.

2 - Découverte de l'hypoglycémie :

L'évolution clinique, le lendemain va prendre en effet une allure très inattendue :

- le matin à 8 heures, s'installe un état de coma, avec :
- un babinski bilatéral ;
- une aréflexie ostéo-tendineuse ;
- une hypotonie musculaire, en imposant, à première vue, pour un diagnostic de ramollissement cérébral.

La tension artérielle est alors à 15/8, le pouls est à 100. Nous constatons une polypnée superficielle avec des pauses, un encombrement bronchique, des mouvements de rotation interne témoignant d'une souffrance cérébrale. Les oedèmes des membres inférieurs sont toujours très volumineux.

Un électrocardiogramme montre un axe vertical limite à + 90°, une transition V3/V4, un rythme sinusal.

Entre autres examens, la glycémie est demandée d'urgence :
elle est effondrée à 0,15 g/litre.

Après un arrêt cardiaque qui a nécessité l'intubation et la mise sous appareil dans le service de réanimation, Monsieur D... est littéralement ressuscité par l'injection intraveineuse de 40 ml de glucosé hypertonique à 30 pour 100 : le réveil est quasi-immédiat.

On constate une très bonne récupération après un flacon de glucosé isotonique ; dans l'après-midi, le malade est tout à fait réveillé et conscient

Mais un nouvel incident survient la nuit suivante, à une heure du matin : accès dyspnéique d'installation brutale, oppression thoracique, sueurs profuses, mais pas de râles sibilants, ni crépitants. On donne un Caréna I.V., un peu d'eau fortement sucrée, et tout rentre rapidement dans l'ordre.

*

3 - Données de l'interrogatoire :

C'est alors que la famille nous apprend la survenue, depuis octobre 1968, de crises d'agitation, d'agressivité, plus ou moins lipothymiques, prises pour des accidents psychiatriques à répétition, se produisant toujours loin des repas, et cédant régulièrement à la prise d'aliments : ces troubles étaient certainement liés à des épisodes hypoglycémiques. Depuis janvier 1969, ces crises se sont rapprochées, s'accompagnant d'une polyphagie permanente. Elles surviennent surtout la nuit, vers deux ou trois heures du matin, et réveillent le malade.

D'autre part, vers la même époque sont apparus des oedèmes des membres inférieurs et un ictère avec hépatomégalie que l'on prend pour une hépatite virale.

C'est alors que les clichés thoraciques de début 1969 révèlent une volumineuse formation tumorale de l'hémithorax droit : cette découverte devait entraîner un bilan diagnostique, mais en fait n'a eu aucune suite, Monsieur D... s'étant abstenu de revoir tout médecin.

Sur les clichés, il s'agit d'une masse arrondie, dense, homogène, de la taille d'un melon : 15 cm de large sur 12 cm de haut. Elle repose sur le diaphragme, atteint le coeur sans le refouler, les parois thoraciques antérieure

et latérale, et reste séparée de la paroi thoracique postérieure par une gouttière verticale occupée par la base du lobe inférieur, dont la transparence reste normale. Les axes broncho-vasculaires situés au voisinage de la masse tumorale sont plus ou moins refoulés. Il existe une réaction pleurale modérée de la base droite, postérieurement. Le reste du champ pulmonaire est strictement normal. On ne peut définir avec exactitude la nature de cette formation ; tout au plus peut-on dire que sa situation antérieure, la relative régularité de ses contours, le fait qu'elle "refoule sans envahir", n'en imposent pas pour la malignité, ce qui d'ailleurs n'a rien d'absolu. Elle ne contient apparemment pas de segment digestif ectopique. Mais aucune exploration approfondie ne fut entreprise à l'époque.

*

4 - Examen du malade :

- Dans la matinée qui a suivi ce second épisode glycémique, l'état est bon, et un examen général n'ajoute pas grand'chose qui ne soit déjà connu :
- Le pouls est à 100 ; les bruits du coeur sont réguliers, sans galop, ni souffle, un peu sourds ; le signe de Harzer est positif. Les pouls périphériques sont bien perçus aux membres supérieurs, où les artères sont dures, peu élastiques. Aux membres inférieurs, l'oedème est toujours important, et s'oppose à la palpation des pédieuses et des tibiales postérieures ; par contre, on retrouve très bien les pouls fémoraux et poplités.
 - Il n'y a pas de douleur au niveau des mollets à la dorsiflexion du pied. On perçoit un gros foie cardiaque, douloureux ; les jugulaires sont turgescents, avec reflux hépato-jugulaire.
 - à l'examen pulmonaire, on ne trouve ni toux, ni expectoration, mais de légers râles des deux champs, une submatité de la base droite avec légère diminution du murmure vésiculaire.
 - l'abdomen est souple, avec gros foie cardiaque douloureux, hernies inguinales

- bilatérales, partiellement réductibles. Le toucher rectal montre une grosse prostate régulière, élastique, avec disparition du sillon médian. Le rectum est normal. Il existe une pollakiurie nocturne, mais pas de tuméfaction lombaire.
- sur le plan neurologique, il n'y a pas de Babinski ; les réflexes ostéo-tendineux sont vifs aux membres supérieurs, faibles aux membres inférieurs. La sensibilité superficielle et profonde est normale, de même que la mobilité oculaire. Les réflexes photomoteurs sont présents. On ne constate pas de troubles de la parole.
 - la radiographie du thorax de face et de profil montre que la formation tumorale, devenue énorme, occupe la moitié inférieure de l'hémithorax droit, atteignant la taille d'un ballon, touchant la paroi thoracique postérieure à sa base. Le reste du champ pulmonaire est normal.

Très vraisemblablement, nous sommes en présence d'une rarissime tumeur mésenchymateuse intra-thoracique sécrétant une substance para-insulinique responsable des accidents hypoglycémiques paroxystiques -

*

5 - Bilan Pré-opératoire :

Malgré le grand âge du malade, il faut envisager une solution chirurgicale qui ne pourra être discutée qu'en l'absence de métastases hépatiques : or, on palpe au creux épigastrique ce qui semble être un gros foie, sur lequel il faut avant tout être rassuré. Transféré dans le service de Médecine I, le malade n'aura cependant pas de laparoscopie, redoutable du fait des accès hypoglycémiques. On se contentera d'une scintigraphie hépatique, rassurante, en faveur de la simple présence de tissu hétérotopique dans la partie supérieure du lobe droit.

Revenu dans le service de Chirurgie le 23 septembre, le malade présente dans la nuit même, à deux heures du matin, une grande crise hypoglycémique : obnubilation, sueurs profuses, glycémie à 0,25 g/litre au moment de l'accès. 20 cc de glucosé hypertonique à 30 % amènent un réveil immédiat, consolidé par 250 ml de glucosé hypertonique à 10 % et de glucosé isotonique.

Examens complémentaires :

Le bilan métabolique comprenant de multiples glycémies isolées et cycles glycémiques est alors disponible, en voici quelques exemples :

le 17 septembre 1969 :

à 8 heures	0, 25 g / litre
12 heures	1, 17 g / litre
16 heures	1, 27 g / litre
20 heures	1, 27 g / litre
24 heures	0, 30 g / litre
8 heures	0, 15 g / litre

les 22 - 23 septembre 1969 :

à 22 heures	0, 40 g / litre
2 heures 45	0, 25 g / litre
12 heures	0, 35 g / litre
18 heures	0, 50 g / litre
22 heures	0, 95 g / litre

Devant de telles courbes, l'épreuve du jeûne est inutile pour conclure à une hypoglycémie organique ; on renonce au test au tolbutamide, de peur que la stimulation Beta du pancréas n'effondre bruyamment cette glycémie instable.

Le bilan hépatique est un peu perturbé :

bilirubine directe	1,5 mg/litre
bilirubine totale	4,9 mg/litre
fer sérique	37 gammas/100 mL
cholestérol total	1,45 g/litre
thymol	2 Unités Vernes
Kunkel zinc	23 Unités Vernes
Phosphatases alcalines	9,1 Unités King-Armstrong
Protides	58 g/litre avec léger bloc Bêta-Gamma
Clearance de la créatinine	49 ml/minute
Phosphatase acide	Normale à 2 Unités K.A.
Numération formule sanguine :	(légère anémie à 3.700.000 GR
	(6.800 GB
	(85 % de polyneutro
	(3 % de lympho
	(12 % de mono

La vitesse de sédimentation est très accélérée : 60/95

Un thrombo-élastogramme est sensiblement normal :

380.000 plaquettes par mm³
 rétraction du caillot bonne
 T.P. 60 s
 Temps de Howel, malade et témoin 2mn. 30s.
 R. 21 mm
 K. 9 mm
 A.M. 66 mm

Le dosage de l'insulinémie donne des chiffres normaux.

Il n'y a pas de métastases cliniquement décelables (la scintigraphie est rassurante à cet égard).

Le malade est alors adressé à l'Hôpital Saint-Joseph dans le Service de Monsieur le Docteur DAUMET, pour ablation chirurgicale de la tumeur mésenchymateuse, tenue pour responsable de l'hypoglycémie paroxystique.

*

6 - Intervention chirurgicale le jeudi 1er octobre 1969.

Compte-rendu opératoire, exérèse d'une volumineuse tumeur pleurale droite :

Thoracotomie latérale droite au bord supérieur de la septième côte. Plèvre libre renfermant 400 à 500 cc de liquide citrin. Tout l'hémithorax droit est bloqué par une volumineuse tumeur dure, polylobée, friable, libre du diaphragme, développée uniquement à partir de la plèvre viscérale, ne comportant pas de pédicule, ni vers le médiastin, ni vers la paroi, en avant comme en arrière. Les lobes pulmonaires inférieur et moyen sont intimement collés à la tumeur par leur face scissurale. Il existe une hypervascularisation médiastinale considérable.

L'exérèse de la tumeur pourra cependant être faite isolément, au prix d'effraction parenchymateuse importante au niveau des lobes inférieur et moyen, bien que l'on ait, un instant, pensé à une exérèse totale ou subtotale du poumon droit. Le délabrement nécessité sera la source d'hémorragies assez considérables, progressivement jugulées par capitonnage à points séparés.

Le poumon restant est largement emphysémateux. Les fuites aériennes sont cependant modestes en fin d'intervention, la réexpansion est correcte. le pédicule phrénique partiellement englobé dans la tumeur est sacrifié ; fermeture sur deux drains.

Des dosages d'insuline ont été faits la veille et le matin de l'intervention et se sont avérés normaux.

La tumeur est confiée au laboratoire pour examen anatomopathologique. On regrettera de n'avoir pu procéder à des examens histochimiques et ultra-microscopiques, comme d'autres auteurs ont pu le faire ; nous utiliserons plus loin leurs résultats.

Examen de la pièce opératoire :

Macroscopiquement :

Tumeur pesant 3,500 kg, mesurant 18 cm sur 15 cm, de surface bosselée, de consistance inégale ; à la coupe, aspects tantôt hémorragiques, tantôt blancs, tantôt myxoïdes ;

Microscopiquement :

Il s'agit d'une prolifération de cellules fusiformes tassées, disposées en tourbillons, en amas, en éventails. La vascularisation est assurée sur place par des vaisseaux à parois propres, ailleurs par des lacunes intratumorales. Remaniements oedémateux et nécrotiques. La classification est difficile, mais la structure d'ensemble évoque plus un sarcome qu'un mésothéliome malin.

Suites opératoires :

Immédiatement bonnes, elles seront secondairement mouvementées :

Retour en chambre après l'intervention, avec assistance respiratoire systématique et perfusion de sérum ; l'état cardiovasculaire est satisfaisant, la réanimation assez facile au début encore que se posent des problèmes de drainage et d'aspiration pleurale compliqués par des fuites aériennes ; puis un encombrement bronchique provoquera au cinquième jour un collapsus cardiovasculaire de courte durée.

Sur le plan métabolique par contre, l'amélioration de la glycorégulation est spectaculaire. La glycémie est devenue normale, stable ; les dosages de l'insulinémie restent normaux, comme avant l'intervention.

Au neuvième jour, cependant, survient un accès de cyanose, sans collapsus, avec décollement pleural nécessitant un nouveau drainage thoracique. La cyanose persiste néanmoins avec insuffisance cardiaque droite menaçante.

Au douzième jour, l'état général est mauvais, avec troubles psychiques dont l'étiologie est discutée : hypoglycémie récidivante ?.. métastase cérébrale ?.. hémorragie cérébrale due aux anticoagulants ?..

Toutefois, à partir du treizième jour, l'amélioration est progressive, toujours sous réanimation respiratoire, qui sera définitivement stoppée le 14 octobre (soit au 13ème jour post-opératoire).

Au vingt-deuxième jour, l'état général est satisfaisant, le problème de la glycorégulation semble définitivement réglé, avec une glycémie à 0,92 g/litre. Ablation des drains, arrêt de l'antibiothérapie de couverture. Il existe cependant des séquelles thoraciques droites, et le malade sortira du service de chirurgie avec un traitement comportant une injection hebdomadaire intra-musculaire d'Androtardyl, un traitement anticoagulant par calciparine et une alimentation très riche par voie buccale.

Monsieur D.. revient dans le service de Monsieur le Docteur GRIVAUX le 24 octobre 1969. L'examen montre une tension artérielle à 12/5, un pouls à 100, des bruits du coeur normaux, une température normale, pas de signe de phlébite. Il sort le 31 octobre 1969 pour aller en maison de repos. Des glycémies ultérieures montreront des chiffres définitivement normalisés : 0,95 g/litre - 1,10 g/litre - 1,05 g/litre.

7 - Evolution ultérieure :

On pouvait espérer que la tumeur excisée, généralement peu métastatique, ne connaîtrait pas de récurrence à brève échéance et permettrait une longue survie.

En fait, l'évolution a été fatale en l'espace de six mois, en dehors de toute notion de récurrence. La convalescence s'est bien déroulée, sans accident métabolique. Mais cet emphysémateux de longue date, bronchitique chronique depuis 35 ans, après avoir été en bon état jusqu'en mars 1970, déclina peu à peu.

En avril, fièvre, anorexie complète, cachexie progressive, déshydratation rapide, pour lesquelles le malade ne reçoit que des traitements mineurs. Il est alors adressé par sa maison de repos, une seconde fois, dans le service de Monsieur le Docteur GRIVAUX où il entre le 21 octobre 1970 dans un état de cachexie avancée, réellement agonique, très déshydraté, hémococoncentré et hyperazotémique : on pense alors à la possibilité d'une récurrence tumorale.

Examen à l'entrée :

Plis cutanés, peau sèche, langue rôtie, urines rares et foncées, cœur à 120. L'examen pulmonaire est quasi-normal, avec expectoration peu abondante, mousseuse. La tension artérielle est à 10/6. On débute une réhydratation par glucosé isotonique contenant du chlorure de sodium et du chlorure de potassium.

Ionogramme à l'entrée :

glycémie	1,05 g/litre
urée	1,20 g/litre
hématocrite	36 %
R.A.	28 mEq/litre
sodium	138 mEq/litre
potassium	4,8 mEq/litre
chlore	98 mEq/litre

Le lendemain, la température est à 37° avec une tension artérielle à 10/5, un pouls à 96. Mais le problème respiratoire va s'aggraver de jour en jour : encombrement broncho-pulmonaire très important, expectoration jaunâtre visqueuse, cyanose périphérique, gros râles bulleux des deux bases.

- Le cliché de face confirme la bronchopneumopathie très suppurative, localisée au lobe supérieur droit, avec extension contralatérale vers la bronche souche gauche et la moitié inférieure du poumon du même côté.
- L'examen cardiaque montre une arythmie avec choc de points au 5ème espace intercostal gauche, un signe de Harzer, des artères hyperpulsatiles ; mais il n'y a pas d'œdème des membres inférieurs.
- L'abdomen est sensible avec légère défense, gros foie cardiaque douloureux avec débord sous-costal droit.
- Les aires ganglionnaires sont libres, en particulier sans ganglions de Troisier. Le tonus musculaire, la motricité, sont normaux.
- Des examens complémentaires sont demandés dans un but étiologique :
 - culot urinaire : la culture est négative, mais les urines sont purulentes ;
 - expectoration : on demande des renseignements sur la flore microbienne, la présence d'un B.K. .
 - ionogramme ;
 - une radio du thorax.

Sans attendre, un traitement antibiotique polyvalent est institué en attendant les résultats bactériologiques : Totapen plus Gentiline ; on fait de l'oxygène nasal (trois litres/minute) car la pression d'oxygène est à 39 mm Hg. On poursuit la réhydratation à raison de deux litres par jour ; la deshydratation est globale (soif, pli cutané, hypotonie des globes oculaires), à dominance extra-cellulaire, avec hémococoncentration.

L'ionogramme du 22 avril donne :

glycémie	1,10	g/litre
urée	1,00	g/litre
protides	76	g/litre
hématocrite	33	%
réserve alcaline	22	mEq/litre
sodium	139	mEq/litre
potassium	4,4	mEq/litre
chlore	101	mEq/litre

Numération formule sanguine :

G.R. 3.800.000

G.B. 20.800

94 % de polyneutrophiles

0 % d'éosinophiles

0 % de basophiles

3 % de lymphocytes

3 % de monocytes

Malgré une réanimation intense, la tension artérielle amorce une chute progressive irréductible dans la soirée du 23 avril et le malade décède le 24 avril 1970 vers 9 heures.

*

8 - Vérification anatomique :

L'évolution terminale n'était pas due à une récurrence tumorale ; bien au contraire, il ne subsistait aucune trace de l'intervention ; le lobe inférieur droit était strictement normal. En revanche, la totalité du lobe supérieur droit et la moitié inférieure du poulmon gauche étaient envahies par des lésions bronchopneumoniques très suppuratives, toutes les bronchioles étant obturées par des bouchons purulents.

La mort paraît due à une simple surinfection pulmonaire chez un grand insuffisant respiratoire, ce qui est très loin du contexte néoplasique de cette observation.

La tumeur hypoglycémisante fibrosarcomateuse n'avait donc pas lancé de métastases, pas plus qu'elle n'avait récidivé.

*

*

*

Au stade initial de l'évolution, avant la découverte de la tumeur intra-thoracique, nous avons donc eu à établir le diagnostic différentiel de l'hypoglycémie constatée, qui dominait la scène. Certains éléments nous ont guidé vers le diagnostic d'hyperinsulinisme organique, d'autres ont permis de classer cette hypoglycémie organique dans le cadre des hypoglycémies insuline-like extra-pancréatiques.

En premier lieu, il fallait retenir que le malade n'était pas diabétique, non traité par insuline, ni cachectique, ni soumis à une intoxication (tétrachlorure de carbone, phosphore), toutes causes possibles d'hypoglycémie. Il n'était pas gastrectomisé.

A/ - En faveur d'un hypersinsulinisme organique, militaient plusieurs éléments :

- 1°) - les crises à jeun, avec prédilection nocturne, dans la seconde partie de la nuit, vers 2-3 heures de matin, rendant inutile l'épreuve du jeûne (le simple déroulement des oscillations de la glycémie montrait, sans régime approprié, une hypoglycémie spontanée franche, bien inférieure à 0,50 g/litre à distance des repas).

Il était ainsi possible d'écarter les hypoglycémies fonctionnelles à épreuve de jeûne négative ;

- 2°) - Les accidents hypoglycémiques furent au début d'allure essentiellement neuropsychiatriques ;
- 3°) - Ces accidents hypoglycémiques ont régulièrement augmenté en fréquence et en intensité ;
- 4°) - Ils coexistaient avec une totale intégrité hépatique et endocrinienne ;
- 5°) - Le dosage de l'insulinémie, par la méthode immuno-radiochimique de YALOW et BERSON, a donné des résultats normaux, écartant l'hypothèse d'un adénome ou d'un carcinome langerhansien hypersécrétant. Et cette insulinémie normale en imposait au contraire pour un phénomène sécrétoire para-insulinique (insulin-like) aisément explicable par les clichés thoraciques.

B/ Une fois établie la réalité de cet hyperinsulinisme organique, la responsabilité de la tumeur sécrétante pouvait être considérée comme vraisemblable en raison de :

- 1°) - L'importance de l'hypoglycémie, jusqu'à 0,15 g/litre, avec coma ;
- 2°) - La localisation intra-thoracique de la tumeur ;
- 3°) - Ses caractères : très volumineuse, alors qu'elle était passée longtemps inaperçue, ce qu'explique son faible potentiel évolutif.

La thoracotomie confirmait le diagnostic, en découvrant une énorme tumeur pleurale, histologiquement fibrosarcomateuse. L'ablation pratiquement totale de la tumeur a entraîné la disparition de tout phénomène hypoglycémique, tant clinique que biochimique, l'insulinémie demeurant, comme avant, toujours normale.

On retrouve donc ici, tout au long de l'évolution, les caractères bien particuliers des hypoglycémies d'origine tumorale, décrites dans la littérature évoquée plus haut. Seul le siège pleural est relativement insolite, rares sont en effet les cas dans lesquels la tumeur avait cette localisation.

*

*

*

IV. ETUDE CLINIQUE

Il n'y a pas de prépondérance d'un sexe sur l'autre, et l'âge des malades s'échelonne entre les extrêmes de 16 et 82 ans, avec cependant un maximum de fréquence entre 40 et 50 ans, ou, pour les cas les plus récents, entre 50 et 65 ans.

L'hypoglycémie, qui domine toute la symptomatologie, n'est cependant pas découverte d'emblée, et le malade se présente le plus souvent avec des manifestations neuropsychiatriques. On soupçonne alors un accident vasculaire cérébral, une psychose. Ce n'est que par la répétition des accidents, leur horaire loin des repas, au milieu de la nuit en particulier, leur rapide correction par la prise d'aliments, ou par l'injection de soluté glucosé hypertonique, que le diagnostic sera finalement orienté.

Par ailleurs, et selon son siège, la tumeur va, par elle-même, être à l'origine de symptômes provenant de compression abdominale ou de gêne thoracique. On aura alors des manifestations de subocclusion, d'ictère, de dyspnée, de troubles cardio-vasculaires, pour lesquelles la découverte de l'hypoglycémie n'est pas un élément de solution du diagnostique. Mais la tumeur peut elle-même se manifester suffisamment pour qu'un examen clinique,

une étude radiologique, voire une exploration chirurgicale, l'identifient, en apprécient les dimensions et les rapports, et surtout la localisent.

Mais on comprend que dans les premières observations recueillies, on n'ait pas réussi à établir une relation de causalité entre la tumeur et l'hypoglycémie. Il a fallu une meilleure connaissance du syndrome, des moyens de dosage biologique améliorés, et aussi l'obtention de renseignements histochimiques grâce à l'étude ultra-microscopique du tissu tumoral.

- Dès les premiers cas cependant, les auteurs ont pensé à déterminer la glycémie à jeun, geste devenu aujourd'hui systématique. Dans le syndrome de DOEGE et POTTER, quelle que soit la technique employée, la glycémie est le plus souvent inférieure à 0,45 g/litre ; baisse considérable constatée dans 85 % des cas après un jeûne de 8-12 heures (mais il est curieux de constater que la prolongation du jeûne à 24 heures n'aggrave pas l'hypoglycémie, et même parfois l'atténue). L'étude clinique, à elle seule, confirme cette épreuve dans les faits : chez notre malade, les manifestations hypoglycémiques survenaient vers deux ou trois heures du matin, c'est-à-dire sept ou huit heures après le repas du soir.
- Les épreuves d'hyperglycémie provoquée apportent des résultats complémentaires des dosages statiques. L'absorption de glucose par voie buccale doit être suivie d'une épreuve prolongée plusieurs heures. Si elle ne dépasse pas trois heures, la glycémie reste supérieure à 0,45 dans 50 % des cas ; entre trois et six heures, l'absence d'hypoglycémie n'est plus notée que dans 40 % des cas, elle sera encore plus rare si l'épreuve est prolongée plus de six heures. Les premières heures du test donnent aussi bien une courbe de type paradiabétique, qu'une courbe d'hyperglycémie aplatie ; (l'hyperglycémie provoquée par voie intra-veineuse donne des réponses très dispersées, donc sans intérêt réel).

Les épreuves fondées sur le glucose endogène ne sont pas éloquentes. L'adrénaline ne provoque qu'irrégulièrement une glycogénolyse valable, les résultats de l'épreuve au glucagon ne sont pas non plus univoques.

- Les épreuves d'hypoglycémie provoquée sont plus intéressantes :

avec l'insuline, une baisse de la glycémie de plus de 40 % se voit dans 80 % des cas, allant parfois jusqu'à l'apparition de malaise. Le syndrome de DOEGE et POTTER paraît donc comporter une sensibilité accrue à l'insuline exogène.

Par contre, l'épreuve à la L. leucine n'abaisse que modérément la glycémie et cela seulement dans un cas sur trois.

Dispersion des réponses également avec l'épreuve à la tolbutamide intraveineuse, la chute glycémique étant aussi bien supérieure qu'inférieure à 30 %, les résultats ne gagnant pas en netteté avec la prolongation de l'épreuve au-delà d'une heure.

- Des dosages ont porté sur l'insulinémie à jeun ou lors d'épreuves dynamiques, à la tolbutamide en particulier. Dans la grande majorité des cas, qu'il s'agisse de la méthode radioimmunologique, de la méthode de l'hémidiaphragme de Rat ou de la méthode de la graisse épидидymaire, les taux d'insulinémie sont pratiquement toujours normaux, et peu ou pas modifiés par les épreuves dynamiques.

- Les dosages de lipides sériques montrent l'absence d'hyperlipidémie, une cholestérolémie rarement augmentée.

Dans quelques cas on a noté une hyperlactacidémie, et LAURENT et DEBRY disent avoir constaté un taux élevé d'acide lactique au niveau des veines de la tumeur.

ROSSELIN, ASSAN et TCHOBRUTSKI, chez leurs cinq malades porteurs de tumeurs extra-pancréatiques hypoglycémiantes, ont constaté une insulinémie normale,

Le taux plasmatique ne dépassant jamais 0,80 millimicrogrammes par millilitre aussi bien avant qu'après la charge en glucose.

La symptomatologie comme la biologie incitaient à penser que c'est au niveau de la tumeur elle-même que s'élabore une substance ayant les propriétés de l'insuline. On a donc procédé à des essais d'extraction et de dosage, soit d'insuline, soit d'une substance dite para-insuline ou encore insuline-like, avec des résultats soit négatifs, soit variables d'un cas à l'autre. Nous y reviendrons à propos de l'étude physiopathogénique du syndrome qui nous occupe.

*

- Dans les meilleurs cas, si l'hypoglycémie est assez précocement constatée puis expliquée, si la tumeur responsable est reconnue et excisée, on peut escompter la disparition des signes cliniques et le retour à une glycémie stable et normale. Le potentiel de malignité des tumeurs extra-pancréatiques hypoglycémiantes paraît dans l'ensemble être faible, et si des récidives ou des métastases sont possibles, elles semblent tardives. Pourtant on ne peut considérer ces tumeurs comme favorables sur le plan pronostique, parce qu'il n'est pas rare qu'elles donnent lieu à des complications, à des manifestations associées. Des syndromes endocriniens peuvent en effet coexister, sous la forme d'acromégalie, d'hyperthyroïdie et de goitre, d'hypercorticisme. Dans quelques rares cas, un ulcère gastro-duodénal a été observé. Les complications cardiaques, gros cœur pulmonaire aigu, insuffisance cardiaque, figurent rarement dans les comptes-rendus d'observations.
- Pour conclure, Quel pronostic accorder lorsqu'une tumeur extra-pancréatique hypoglycémiante est découverte ?... Tout dépendra évidemment du degré de malignité de la tumeur, encore qu'il n'est pas toujours facile de le déduire

de l'histopathologie. L'hypoglycémie a été responsable par elle-même de quelques évolutions fatales, sous la forme de coma irréversible ; mais il s'agit de cas relativement anciens, et tout permet de penser qu'actuellement les moyens suffisent pour corriger les conséquences de ces dangereuses fluctuations : l'hypoglycémie n'est plus par elle-même un risque vital. Chaque fois qu'elle est possible, l'exérèse de la tumeur assure plus de 50 % de succès, encore qu'en cancérologie, il faille un recul de plus de cinq ans pour parler de guérison apparente, ce qui n'est pas le cas dans les observations publiées. Mais si l'on ne peut conclure nettement pour ce qui est du pourcentage et de la durée des résultats heureux, il est par contre évident qu'en l'absence d'exérèse, la mortalité est rapidement élevée (sur 31 cas non opérés, nous trouvons mentionnés 24 décès et sept succès relatifs) ; La gravité du pronostic est due au fait que trop souvent l'hypoglycémie n'apparaît que tardivement, à un stade avancé de l'évolution de la tumeur. Celle-ci devient alors soit inopérable, soit envahissante et délabrante, la répétition des accidents hypoglycémiques aura de son côté eu des retentissements sévères sur le système nerveux central, sur l'appareil cardiovasculaire. Il est donc hors de doute qu'un dépistage précoce, et de l'hypoglycémie, et de la tumeur qui en est responsable, sera la condition essentielle pour qu'une exérèse soit possible, et un retour à une glycémie normale, assuré.

*

*

*

V. ANATOMOPATHOLOGIE

I - Le siège de la tumeur extra-pancréatique hypoglycémiante est très variable, nous l'avons indiqué plus haut. Il est bien évident que de cette localisation va dépendre pour une bonne part la symptomatologie proprement tumorale, et qui pourra être digestive ou urinaire (dans les formes intra-abdominales ou rétro-péritonéales), respiratoire (dans les formes intra-thoraciques), avec souvent des incidences cardiovasculaires. Mais, à l'intérieur de ces groupes topographiques, divers viscères peuvent être atteints ; l'origine exacte de la lésion est par ailleurs souvent impossible à préciser.

- 1°) - Les localisations intra-abdominales, sans tenir compte des hépatomes malins, qui se rattachent au syndrome de NADLER, ne sont pas rares, puisque sur 84 cas publiés, on les retrouve dans 21 cas. Ce sont surtout des mésothéliomes péritonéaux, des fibromes et fibrosarcomes, des tumeurs musculaires, développées à partir du grêle.
- 2°) - Les localisations rétropéritonéales sont retrouvées dans 30 cas sur 84 : il s'agit alors de tumeurs mésodermiques.

3°) - Les localisations intra-thoraciques représentent près d'un quart des cas : 23 sur 84. Ce sont alors des mésothéliomes pleuraux, des fibrosarcomes, des neurofibromes, des neurofibrosarcomes médiastinaux postérieurs. Mais, dans ce groupe de tumeurs intra-thoracique, l'origine pleurale semble rare, ou rarement établie. Sur ses cinq cas ROSSELIN enregistre une tumeur endothoracique mésothéliale, et une tumeur pleurale mésenchymateuse d'histologie peu maligne, mais récidivante. Chez la malade de LEGER, SORS et DUBOST, existait une volumineuse tumeur fibroblastique, rétromammaire, occupant une grande partie de l'hémithorax.

*

II - Anatomie macroscopique.

Ce sont les tumeurs intra-abdominales qui semblent les plus volumineuses, puisque selon LAURENT et DEBRY 28,5 % pèsent de un à deux kg, et 28,5 % plus de cinq kg. Aucune ne pèse moins de 500 grammes. Pour les formes intra-thoraciques, près de la moitié des tumeurs pesaient entre deux et cinq kg, 38 % se situant entre un et deux kg, 12 % dépassant le poids de cinq kg. Leurs dimensions ont donc dépassé un diamètre de 20 cm dans un tiers des cas, et étaient de 10 à 20 cm dans 70 % des cas.

*

III - Histologie :

Selon ROSSELIN, dans près de 70 % des cas, il s'agit de tumeurs mésenchymateuses de nature histologique très variée : mésothéliome, fibrosarcome, rhabdomyosarcome, léiomyosarcome, liposarcome, hémangiopéricytome, neurofibrome et fibrome.

En somme, le point de départ est souvent un tissu de soutien sans rôle endocrinien.

Les 84 cas de syndrome de DOEGE et POTTER publiés à ce jour se répartissent comme suit :

- 11 tumeurs musculaires probables :
léiomyome et léiomyosarcome, rhabdomyome ou rhabdomyosarcome ;
- 63 tumeurs conjonctives fibroblastiques probables, avec
aspect cellulaire fusiforme :
fibrome, fibrosarcome, mésothéliome, neurofibrome,
neurofibrosarcome ;
- 2 sarcomes mal définis, dont un bronchique ;
- 2 hémangiopéricytomes ;
- 1 liposarcome ;
- 5 lymphosarcomes.

La malignité de ces tumeurs n'est pas toujours facile à affirmer. La tumeur est certainement néoplasique dans 75 % des cas, dans 13 % on peut la considérer comme bénigne, restent 12 % de cas incertains. Des métastases, en particulier hépatiques, sont possibles (dans un quart des cas). L'observation de LEGER (1963) illustre cette éventualité d'une tumeur thoracique de nature mésothéliale bénigne ; la culture de fragments tumoraux a permis d'observer deux types de cellules, rondes et fusiformes, ces dernières provenant de la transformation des cellules rondes. Une carte chromosomique des cellules a été établie : Les cellules rondes sont des cellules mésothéliales et la culture a montré l'absence d'image monstrueuse, confirmant la nature bénigne de ce mésothéliome thoracique.

IV - Les réactions histochimiques ont prouvé l'existence d'un produit de sécrétion élaboré par les cellules tumorales. L'étude de la substance intercellulaire a eu recours à la recherche 1

- du glycogène par le carmin de BEST ;
- des mucopolysaccharides par l'A.P.S., le bleu Alcian et la fuchsine paralaldéhyde ;
- les ribonucléines par le vert de méthyle-pyronine et la gallocyanine ;
- les groupements réducteurs par la méthode de SCHMORL ;
- enfin, LEGER et ses collaborateurs ont tenté de mettre en évidence les protides sulfhydrilés par la technique au D.D.D. de BARNETT-SELIGMANN et par le néotétrazolium selon la méthode de GOMORI.

Les résultats ont été les suivants :

Il existe une substance hyaline semblant répondre à un produit de sécrétion, dans les différenciations adénoïdes creusées au sein des fascicules tumoraux, et dans la paroi des nombreux vaisseaux qui irriguent la tumeur, substance qui ne contient ni ribonucléines, ni mucopolysaccharides, mais qui est riche en groupements réducteurs, surtout en protides sulfhydrilés. Or, les acides aminés entrant dans la composition de l'insuline sont précisément très riches en groupements SS ou SH, si bien que les techniques histochimiques spécifiques de mise en évidence de l'insuline au niveau des cellules Bêta du pancréas sont précisément celles qui révèlent ces acides aminés : D.D.D. et néotétrazolium. LEGER en conclut que le produit de sécrétion décelé dans la tumeur de son malade présente les mêmes caractéristiques histochimiques que l'insuline.

V - Plus récemment, en 1966, M. LAMOTTE et ses collaborateurs ont procédé à une étude microscopique optique puis ultra-structurale de quatre masses tumorales excisées dans la cavité abdominale (on établira qu'il s'agit de métastases d'un épithéliome vésical, énucléé douze ans avant les manifestations hypoglycémiques inaugurales).

Il s'agit d'une nappe cellulaire dense faite de petits éléments réguliers à cytoplasme abondant, souvent granuleux, à noyau central, sans trace de stroma fibrillaire. Les caractères structuraux permettent d'écarter un fibrosarcome et un mésothéliome, et de retenir un épithéliome. Les caractères histochimiques décèlent la présence de quelques inclusions cytoplasmiques mucopolysaccharidiques arrondies, de granulations probablement glycogéniques, mais aucune granulation argento-réductrices ; les phosphatases alcalines ne se retrouvent qu'au niveau de l'endothélium des capillaires. La coloration d'ALTMANN GABE montre la présence de mitochondries irrégulièrement dispersées dans quelques cellules.

Mais surtout, la recherche des granulations de type Bêta par la technique de GOMORI et surtout par la fuchsine paralaldéhyde est restée totalement négative.

Une étude ultra-structurale a permis d'observer une structure homogène de cellules à noyau ovalaire régulier, sans anomalie cellulaire. Mais surtout un certain nombre de cellules renferment des grains de sécrétion constitués d'un corps central dense entouré d'une membrane, ce qui constitue des signes ultrastructuraux indiscutables de sécrétion. Ces grains, parfois observés au voisinage des structures golgiennes, ont une morphologie très proche de celle que réalisent les sécrétions endocrines ; ils sont en particulier comparables aux grains observés dans les cellules langerhansiennes. La rareté relative des grains ne permet pas de préciser de façon formelle s'il s'agit de grains

Alpha, ou Bêta : la distinction ultramicroscopique entre les deux types, est d'ailleurs difficile chez l'homme (LEGER et collaborateurs 1966).

*

Ces constatations histochimiques semblent encore rares et discutables. Pourtant elles ont servi de point de départ à des explications physiopathogéniques intéressantes, en particulier la théorie de SILVERSTEIN (1960), permettant de mieux comprendre comment un tissu de soutien, sans aucune propriété endocrinienne, peut, au cours d'une prolifération tumorale souvent maligne, sécréter une substance hypoglycémiante "insulin-like", rendant ainsi compréhensibles les manifestations cliniques observées chez les porteurs de telles tumeurs. Ce sont ces conceptions physiopathogéniques nouvelles que nous allons maintenant exposer.

*

*

*

VI. P H Y S I O P A T H O G E N I E

Dès que les observations ont été suffisamment nombreuses et documentées, la question s'est posée de connaître la nature du mécanisme de l'hypoglycémie observée chez les porteurs de certaines tumeurs extra-pancréatiques de nature surtout mésenchymateuse, c'est-à-dire nullement endocrinienne.

I - BARJON et LABAUGE, en 1961, rappelaient que trois hypothèses avaient été formulées ;
(aucune n'étant d'ailleurs pleinement satisfaisante) :

- 1°) - Une action mécanique de la tumeur, lorsqu'elle siège dans l'abdomen, l'espace rétropéritonéal, pourrait exciter le splanchnique, le ganglion coeliaque, le vague avec pour résultat une sécrétion accrue d'insuline ; le blocage sympathique du foie pouvant par ailleurs réduire la glycogénèse (MAC NAUGHTON, SECKEL, SELLMAN) ; on a invoqué l'action d'une ptose viscérale, valable seulement pour les tumeurs intra-abdominales ; mais il reste à expliquer l'effet hypoglycémiant des tumeurs intra-thoraciques, effet non observé pour d'autres tumeurs médiastinales susceptibles de léser le vague.

2°) - Une consommation excessive de glucose par la tumeur a paru plausible par différents arguments :

Tout tissu tumoral présente une glycolyse plus intense que normalement (on y trouve non rarement une élévation de la glycémie au niveau de la lésion). La tumeur se développant rapidement, ou connaissant une évolution prolongée, le stock en glycogène diminuerait, s'épuiserait d'où hypoglycémie.

Il s'agit certainement d'une glycolyse anaérobie, ce que confirme la faible consommation en oxygène de la tumeur.

La lactacidémie artérielle dans le pédicule tumoral a été trouvée très élevée par AUGUST ; BARJON constate une lactacidémie veineuse normale, mais un contenu tissulaire tumoral élevé : 6,77 g pour une tumeur de 4.660 grammes.

La kaliémie basse trouvée par MAC NAUGHTON chez son malade, correspondrait à un transport du potassium dans les cellules, nécessité par une consommation élevée de glucose.

Expérimentalement, on a trouvé des taux élevés de glycogène dans la tumeur (SELLMAN), mais tous ces faits sont très inconstants, la lactacidémie peut être normale (HAYES), le taux de glycogène tumoral très bas, voire indosable (BARJON).

En admettant le fait d'une consommation excessive de glucose, on ignore s'il s'agit d'une glycolyse intra-tumorale aux dépens du glucose sanguin, ou d'une accumulation initiale de glycogène dans la tumeur.

Quoi qu'il en soit, l'excès de consommation de glucose devrait entraîner une hyperplasie réactionnelle des cellules langerhansiennes et une augmentation de l'activité insulinique dans le sérum, ce qui n'est pas le cas.

Enfin, il n'y a pas de parallélisme net entre le volume de la tumeur et l'apparition de l'hypoglycémie : des masses très volumineuses peuvent n'avoir jamais cette conséquence.

3°) - Une sécrétion tumorale à effet hypoglycémiant :

On a procédé à des essais de dosages biologiques de l'activité hypoglycémiante du sérum, ou de la tumeur, avec des techniques diverses rendant difficile la comparaison des résultats :

La portion fibreuse de la tumeur a donné 0,5 U. par gramme de tissu, la portion cellulaire 0,005. d'activité insulinique seulement dans le cas de AUGUST, cité par BARJON ; soit 600 U. d'activité insulinique pour l'ensemble de la tumeur ;

MILLER trouve un premier dosage biologique négatif, un second donne 2 milli-Unités d'activité insulinique par gramme de tissu tumoral dilué, 0,025 Unité pour le tissu tumoral non dilué.

KATSCH parle de 1.000 Unités d'insuline par kg, VOLK de 1,8 Unité par kg soit 20 Unités pour la tumeur.

BARJON constate pour son cas une activité insulinique de 10 micro-Unités par 100 mg de tissus et un total de 4,6 Unités d'insuline.

Mais, dans de nombreux cas, aucune activité hypoglycémiante n'a pu être mise en évidence dans la tumeur, aucune activité insulinique anormale dans le sérum...

De toute façon, même si une substance hypoglycémiante paraît biologiquement évidente, reste à en préciser la nature, car on a dosé une activité hypoglycémiante par les moyens biologiques, et non l'insuline elle-même.

MILLER a montré que la substance hypoglycémiante diminue le contenu glycogénique du diaphragme de Rat, ce que ne fait pas l'insuline.

Ou bien la tumeur potentialiserait l'effet de l'insuline, ou bien elle en augmenterait la libération par le pancréas ; ou encore, elle inhiberait l'insulinase.

Et, en 1961, BARJON concluait qu'il n'est donc pas possible de connaître la nature de la substance hypoglycémiante produite par la tumeur ; encore faut-il en admettre la réalité, discutable, puisque les essais biologiques sont souvent négatifs.

4°) - Dernière hypothèse enfin, basée sur des données anatomiques : ces tumeurs hypoglycémiantes seraient des tumeurs insulaires ; les cellules rondes qui les forment correspondraient à des cellules beta langerhansiennes, les cellules fusiformes provenant de la transformation des cellules rondes.

*

II - En 1963, LEGER et SORS rappelaient eux aussi les hypothèses physiopathogéniques en cours :

- DOEGE avançait des troubles de la circulation encéphalique, hypothèse bien fragile faute de dosages biologiques de l'hypoglycémie, et valable éventuellement pour les seules localisations thoraciques avec déplacement du coeur ;
- L'action mécanique de la tumeur ne vaut que pour les localisations abdominales ;
- L'activité insulinasique est normale, il ne s'agit donc pas de la sécrétion par la tumeur d'un inhibiteur de l'insulinase ;
- L'histologie n'est pas en faveur de l'hypothèse de tumeurs insulaires ectopiques ;

- La glycolyse intra-tumorale accrue, maintes fois constatée, ne semble pas responsable de l'hypoglycémie, les systèmes antagonistes suffisant pour pallier cette excessive consommation de glucose ;
- Reste, pour LEGER et SORS, la sécrétion tumorale d'une substance hypoglycémiante, de nature inconnue :

Les tests sont en faveur d'une hypoglycémie organique, mais le pancréas ne paraît pas en cause. Quant aux réactions histochimiques, elles établissent la réalité d'un produit de sécrétion élaboré par les cellules tumorales ; produit, qui, de plus, a toutes les caractéristiques histochimiques de l'insuline.

*

III - LAMOTTE en 1966 ne constate pas dans le tissu tumoral de sa malade d'analogie des cellules néoplasiques avec les cellules Bêta des îlots de Langerhans ; par contre, il a constaté la présence de granulations insulino-gènes visibles en microscopie électronique, mais beaucoup moins nombreuses que dans les cellules langerhansiennes.

*

IV - Essayons maintenant de resynthétiser les résultats obtenus et les hypothèses qui en sont dérivées. LAURENT et DEBRY ont récemment exposé et discuté six grandes théoriques pathogéniques :

- 1°) - la théorie du nésidioblastome métaplasique (SKILLERN) ; c'est ce que les premiers auteurs avaient exprimé en considérant ces tumeurs mésenchymateuses hypoglycémiantes comme étant en réalité de nature insulaire. Dans quelques cas, l'insulinémie a été trouvée élevée, mais tout au plus cette théorie rendrait compte de quelques cas particuliers, mais non de tous ;

2°) - La théorie d'une action mécanique de la tumeur, agissant sur le pneumogastrique, le splanchnique, ou le ganglion coeliaque. Mais elle ne vaut que pour les localisations abdominales, et non pour les tumeurs endothoraciques, ou périphériques, dont il existe quelques rares exemples ; l'idée d'une stase veineuse intra-pancréatique n'est pas davantage à retenir ;

3°) - La théorie d'une anomalie primitive de l'insuline, dans sa structure, dans sa cinétique ; notion d'une substance insulin-like :

Il pourrait s'agir d'une destruction retardée de l'insuline, d'une modification de la nature de l'insuline circulante, d'une action de la tumeur sur les liaisons insuline-protéine, ou encore d'une stimulation de la sécrétion pancréatique, fondée sur la maladie du nourrisson dite "hypoglycémie récurrente à la L. leucine".

Mais d'autres acides aminés peuvent être hypoglycémiants, et par d'autres mécanismes : Il pourrait s'agir de la production tumorale d'une substance hypoglycémiante proche du tryptophane, (théorie de SILVERSTEIN), substance différente de la L. leucine, surtout par son indépendance du mécanisme d'insulino-libération.

Enfin, on a émis l'hypothèse que la tumeur produit de l'insuline ; mais les dosages effectués, s'ils sont souvent positifs, ne donnent que des taux faibles.

4°) - La théorie d'une atteinte primitive du métabolisme lipidique qui manque encore actuellement de bases solides.

5°) - La théorie des troubles primitifs de la cinétique du glucose par consommation excessive du glucose par la tumeur, par excès de stockage tumoral, par défaut de glycogénolyse.

6°) - La théorie d'une altération d'un système endocrinien hyperglycémiant,
impossible à soutenir.

*

V - En définitive, cette énumération aboutit à la conclusion peu satisfaisante que, si le syndrome des tumeurs extra-pancréatiques hypoglycémiantes présente une unité clinique et une unité anatomopathologique, sa pathogénie demeure inconnue ; et si l'intervention d'une substance insulín-like semble plausible, encore reste-t-il à préciser pourquoi certaines, et non toutes les tumeurs mésenchymateuses, acquièrent ces propriétés sécrétrices hypoglycémiantes.

Il est possible que le mécanisme physiopathogénique ne soit pas unique, et que, finalement, le syndrome connaisse dans un proche avenir un démembrement fondé sur des différences physiopathogéniques.....

*

*

*

VII. DIAGNOSTIC POSITIF ET DIFFERENTIEL

Il faut penser à l'association d'une tumeur mésoenchymateuse et d'une hypoglycémie chez un adulte ayant dépassé la cinquantaine, et présentant une symptomatologie dont l'étiologie est jusque là demeurée obscure.

Il s'agit donc, dans un premier temps, d'établir la réalité de l'hypoglycémie, et dans un deuxième de la rattacher à la tumeur :

Dans la plupart des cas, le diagnostic d'hypoglycémie est rapide et survient dans les trois premiers mois des manifestations, dans plus de la moitié des observations rapportées. Toutefois, ce diagnostic peut être retardé, et n'intervenir que dans l'année qui a suivi les premiers phénomènes : c'est ce qui a lieu dans 89 % des cas. Mais il reste également des diagnostics très tardifs ne survenant que dans un délai de un à cinq ans, cela dans 9 % des cas ; enfin, exceptionnellement, dans 2 % des cas, le diagnostic d'hypoglycémie n'a eu lieu qu'après cinq années de manifestations cliniques.

On peut s'étonner de cette méconnaissance d'une hypoglycémie qui a cependant des caractères bien tranchés, survenant en accès loin des repas, au milieu de la nuit, enrayés immédiatement par la prise d'aliments, de sucre, à fortiori par une injection de glucosé.

On comprend davantage que l'étiologie tumorale des accidents puisse être plus ou moins longtemps méconnue. Naguère elle était ignorée, aujourd'hui, la tendance serait de lui attribuer l'hypoglycémie avant que la preuve en soit faite : à savoir la disparition des troubles après exérèse de la tumeur, et à condition que ne soit pas faite une pancréatectomie partielle (ce qui a eu lieu dans une dizaine des observations publiées).

On ne pense pas toujours à rechercher, et l'hypoglycémie, et son origine tumorale, parce que les manifestations prennent souvent une allure neurologique trompeuse : dans quelques cas on se trouve devant un tableau comitial, ou encore devant une confusion mentale, des épisodes maniaques, et il a pu arriver que le malade soit placé en milieu psychiatrique. Mais, dans près de 10 % des cas, se sont produites des paralysies : monoplégie, hémiplégie, quadriplégie même, ou encore parésie du facial inférieur. Devant de tels déficits neurologiques, on va penser à une thrombose vasculaire cérébrale, ou une sclérose vasculaire présénile.

Un geste important mais rarement fait est l'enregistrement électro-encéphalographique avec comparaison des tracés obtenus lors des crises, et en dehors d'elles. Dans aucun des cas ainsi examinés, il n'a été observé de latéralisation, ni de focalisation, jamais de caractère nettement comitial. En dehors des crises on a trouvé dans 6 cas un tracé normal, dans 3 cas un tracé anormal ; pendant les crises, le tracé est toujours perturbé.

Les perturbations glycémiques peuvent faire évoquer un diabète, mais il faut noter que dans quatre cas celui-ci existait réellement, dont deux fois avec nécessité d'une insulino-thérapie. Tout se passe alors comme si le développement de la tumeur hypoglycémiant avait sur le diabète une action bénéfique, rééquilibrante, tant que la sécrétion insulin-like reste modérée ; mais avec une évolution progressive, celle-ci devient trop importante,

et les accidents hypoglycémiques l'emportent alors sur l'hyperglycémie diabétique. On peut citer l'observation de VAISSMANN concernant une femme de 63 ans atteinte d'un diabète, qui, spontanément, devient trop bien équilibré, avec une glycémie à jeun d'abord supérieure à 2 g/litre, tombant à 1,50 g puis à 1 gramme, tandis que surviennent les malaises hypoglycémiques. On constate alors une ascite puis un lymphosarcome abdominal ; le traitement antitumoral par cyclophosphamide fait disparaître les accidents hypoglycémiques mais le diabète se rétablit...

Dans bien des cas, c'est le syndrome tumoral qui a été le premier en date, l'hypoglycémie lui étant secondaire, mais parfois tardivement, lors de récurrences de la lésion ; mais il existe également des exemples montrant que la récurrence de la tumeur hypoglycémisante n'a plus de retentissement sur la glycémie.

La ponction-biopsie a été pratiquée dans un certain nombre de cas, permettant alors le diagnostic histopathologique ; chez trois malades, il s'agissait d'une tumeur thoracique, directement biopsiée, mais qui, dans le cas de BARJON, a été suivie d'une évolution rapidement mortelle.

*

*

*

VIII. T R A I T E M E N T

La correction des épisodes aigus d'hypoglycémie n'offre rien de particulier ; on sait que le traitement substitutif doit être rapide, avant que des lésions irréversibles ne se produisent, en particulier au niveau des centres nerveux.

Chaque fois que l'exérèse de la tumeur mésoenchymateuse hypoglycémiant est possible, elle devra être effectuée sans délais, tout en sachant qu'une récurrence est toujours possible. Tout le pronostic dépend finalement du degré de malignité de la tumeur. Mais l'exérèse n'est pas toujours réalisable, on peut la chiffrer néanmoins à 45 cas sur 60, mais avec une mortalité de 33 % (dont 1/5ème de mort post-opératoire). Quatre récurrences sur 45 cas opérés, donc à un peu plus de 55 % de succès, dont la plupart d'emblée. D'autres cas ont dû être réopérés pour récurrence, dans quelques cas également une pancréatectomie partielle a été associée à l'exérèse de la tumeur. Bien des observations publiées manquent du recul nécessaire pour que soit affirmée la guérison définitive ; il ne faut donc pas être trop optimiste dans l'estimation des succès. Comme il s'agit souvent de sujets âgés, la mort peut survenir par défaillance cardiaque, comme ce fut le cas dans notre observation, secondairement à une pneumopathie très suppurative localisée du côté où fut enlevée la tumeur

pléurale. Mais nous pouvons dire que notre malade n'a succombé ni à l'hypoglycémie, ni à une récurrence tumorale. Dans une certaine mesure, il est "mort guéri de son syndrome de DOEGE et POTTER".

Mais l'exérèse chirurgicale n'est pas toujours possible, et le traitement se limite alors à la radiothérapie, aux antimitotiques, avec des succès d'autant plus limités que des tentatives chirurgicales ont généralement eu lieu auparavant, sans succès. Outre un traitement chimiothérapique anticancéreux, on saura recourir aux nouvelles substances disponibles pour traiter l'hypoglycémie :

- Des injections de glucagon-zinc seul ou associé à la prednisone ont paru efficaces dans un cas de ROSSELIN, dans deux cas de ROTH ;
- On a également utilisé le diazoxide, employé depuis 1964 dans le traitement des hypoglycémies. Le diazoxide exerce une inhibition directe sur la sécrétion pancréatique d'insuline. Mais on sait qu'un hyperinsulinisme n'est vraisemblablement pas en cause dans les hypoglycémies des tumeurs extra-pancréatiques ; on peut alors expliquer l'efficacité du diazoxide par une diminution de la sécrétion normale d'insuline (dans la mesure où la tumeur élabore un agent potentialisateur), et peut être par une libération accrue de catécholamines.
- L'hormone somatotrope humaine, utilisée dans certains cas d'hypoglycémie tumorale, pancréatique, seule ou associée au diazoxide, s'est montrée efficace dans un cas de carcinome pelvien hypoglycémiant rapporté par MAHON en 1962.

On ne peut donc guère témoigner de l'optimisme devant les résultats thérapeutiques obtenus dans ces tumeurs extra-pancréatiques hypoglycémiantes. Très volumineuses souvent, occupant la cavité abdominale ou thoracique, bien encapsulées généralement, mais très vascularisées, leur exérese est loin d'être régulièrement possible. Mais, même si celle-ci est réussie, il faut toujours redouter une récurrence locale.

Quant aux traitements conservateurs, radiothérapiques, chimiothérapiques, ils ne comptent qu'une faible proportion de succès, puisqu'ils s'appliquent aux "mauvais cas", inopérables du fait de l'extension de la tumeur. Et même si les accidents hypoglycémiques sont jugulés ou supprimés par l'ablation totale de la tumeur, même si celle-ci ne récidive pas, ou tardivement, des complications cardiovasculaires et bronchopulmonaires risquent d'interrompre plus ou moins précocement ce que théoriquement on pouvait chiffrer à quelques années.

*

*

*

IX. CONCLUSIONS

- I - L'observation d'un malade 79 ans atteint d'insuffisance cardio-respiratoire progressive, présentant des accidents d'hypoglycémie et porteur d'une tumeur mésenchymateuse intra-thoracique a été le point de départ d'une étude consacrée aux tumeurs extra-pancréatiques hypoglycémiantes. Notre cas a pu être rattaché au groupe dit "syndrome de DOEGE et POTTER", différent du syndrome de NADLER-WOLFER-ELLIOT, dans lequel la tumeur hypoglycémiante est un hépatome, et du syndrome d'ANDERSON dans lequel l'hypoglycémie est d'origine corticosurrénalienne.
- II - La tumeur responsable des accidents hypoglycémiques peut être intra-thoracique, rétropéritonéale, intra-abdominale, périphérique exceptionnellement. Histologiquement il s'agit de tumeurs mésodermiques, fibromateuses, mésothéliomateuses, neurofibromateuses, sarcomateuses ; la malignité, parfois difficile à déterminer, souvent locale, est de règle, et la lésion risque de récidiver ou de créer des métastases. Les formes bénignes sont exceptionnelles.

- III - Cliniquement, la tumeur risque d'entraîner une symptomatologie en rapport avec sa localisation, d'autant plus que son volume est généralement considérable. Mais ce sont surtout les manifestations d'hypoglycémie, à paroxysmes récidivants, éloignés des repas, relevant d'une origine organique, qui dominent la scène et attirent en premier l'attention.
- IV - La physiopathogénie des hypoglycémies tumorales extra-pancréatiques a donné lieu à de nombreuses hypothèses dont aucune n'est complètement vérifiée ; la plus plausible, en regard des constatations biologiques et histochimiques, est celle qui attribue au tissu tumoral une sécrétion "insulin-like", encore que la cause première de cette activité du tissu de soutien, nullement endocrinien, reste inexpliquée.
- V - Il est cependant primordial d'établir aussi précocement que possible la nature hypoglycémique des manifestations, et leur origine tumorale. L'exérèse de la masse, chaque fois que possible, fait disparaître les troubles glycémiques. Mais le pronostic est fonction du degré de malignité de la tumeur et de ses possibles récidives. Des complications intercurrentes, surtout cardiorespiratoires, sont cependant responsables de maintes évolutions mortelles, alors que le syndrome de la tumeur extra-pancréatique hypoglycémisante semblait définitivement jugulé.

*

*

*

BIBLIOGRAPHIE

- ARKLESS H.A. Coincidence of rhabdomyofibroma of diaphragm: idiopathic hypoglycemia and rétropéritonéal sarcoma
Med.Bull.VetAdm. oct 1942 - 19 p. 225-229
- AUGUST J.T. Severe hypoglycemia Secondary to non pancreatic fibrosarcoma with
HIATT H.H. insulin activity
New.Eng.Journ.Med. - 2 janv 1958 - 258 p. 17-20
- BARENGHI G. Les hypoglycémies au cours des tumeurs extra-pancréatiques
Jour.,.Annuelles Diabétologie Hôtel Dieu 1966
1 vol. Flammarion éd. PARIS - p.183-196
- BARJON P. Les tumeurs mésenchymateuses hypoglycémiantes
LABAUGE R. Presse Méd. 25 déc. 1961 69 p. 2635-2638
- BRANDONE H. Tumeur mésenchymateuse extra-pancréatique (fibrosarcome
MARTIN J. abdominal), adénome langerhansien, hypoglycémie organique
MONTICELLI J. Presse Méd. 11 avril 1970 - 78 p. 848
- DE COSTER A. Tumeur intra-thoracique et hypoglycémie
PAYFA M. Journ.Fr.Méd. Chir. Thorac. 1962 - 16 p. 191-199
- DOEGE K.W. Fibrosarcoma of the mediastinum
Ann.Sur. 1930 - 32 - p. 955-960
- EVEN R. Hypoglycémies et tumeurs extra-pancréatiques
Soc.Fr.Path.Resp. 19 nov 1961
- KIPFER K. Spontane Hypoglykämie bei Nicht-pankreatischen malignen
Abdominaltumoren
Helv.Med.Acta oct 1957 24 p. 556-560
- KUHNLEIN E. Tumeur extra-pancréatique entraînant une hypoglycémie spontanée
MEYTHALER M. Arztl.Forsch. 10 avril 1958 12 p. 1189-1204
- LAMOTTE M. Hypoglycémie par tumeurs extra-pancréatiques.
HAUTEFEUILLE P. Etude en microscopie optique et électroniques ;
MARTIN E. Surcharge glycogénique du foie régressive
BOUTEILLE M. Presse Méd. 26 oct 1966 74 p. 2321-2326
SEGRESTAA J.M.
VILDE J.L.

- LAURENT .J. Le syndrome de DOEGE et POTTER. Données anatomopathologiques et cliniques
DEBRY G. Sem. Hôp.Paris 20 mai 1970 46 P. 1624-1634
Biologie et physiopathologie du syndrome de DOEGE et POTTER.
Ibid. P. 1635-1644
Syndrome de Nadler, Wolfer, Elliot (hépatome hypoglycémiant)
Ibid. P. 1645-1651
Syndrome d'Anderson
Ibid. p. 1652-1663
- LEGER L. Les hypoglycémies des tumeurs mésenchymateuses extra-pancréatiques
SORS CH. Presse Méd. 30 janv 1963 71 p. 219-222
DUBOST Cl.
- MAIER H.C. Intrathoracic tumors associated with hypoglycemia
BARR D. Journal Thoracic Surg. 1962 44 p. 321-329
- MEYER-HOFMANN G. Spontanhypoglykämien bei extra-pankreatischen Tumor
SCHWARZKOPF H. Deut.Med.Woch 25 nov 1960 85 p. 2106-2112
HARTMANN H.
- NESBITT K.A. Malignant mesothelioma associated with hypoglycemia
BOSWELL J.T. Am.Journ.Clin.Path.aout 1958 30 p. 148-157
JESUS GONZALES M.A.
SARKISIAN S.S.
- PAULSON G.S. Severe hypoglycemia due to mesothelioma arising in pleural cavity :
FEEHAN J.J. case report
WESTABY jr R.S. Journ.Med.Pharm.janv 1961 14 p.5-12
- POTTER R.P. Intrathoracic tumors, case report
Radiologie 1930 14 p.60-61
- ROGERS J.C. Large fibrogenic tumors and hypoglycemia
HOUSEWORTH J.H. Journ.Am.Med.Assoc. 23 déc 1961 178 p.1132-1135
- ROSSELIN G. Insuline, glucagon et hormone somatotrope plasmatiques dans cinq
ASSAN R. cas de tumeurs extra-pancréatiques hypoglycémiantes
FREYCHET P. Presse Méd. 29 avril 1967 75 p.1045-1050
DOLAIS J.
TCHOBROUTSKY G.
- ROSSMAN E.M. Mediastinal neurofibrosarcoma causing hypoglycemia
Arch.Int.Med.oct 1959 104 p.640-642
- SACHSSE B. Endogene Hypoglykämie infolge extrapankreatischer Tumoren
Med.Klin.1961 56 p.714-715
- SCHMIDT H.W. Hypoglykämische Anfälle durch intrathorakalen Tumor
SCHURHOLZ K. Deut.Med.Woch.17 nov 1961 86 P. 2231-2233
- SCHOLZ D.A. Spontaneous hypoglycemia associated with fibrogenic tumor :
WOOLNER L.B. report of cases
PRIESTLEY J.T. Ann.Int.Med. 1957 46 p.796-799
- SELLMAN J.C. Hypoglycemia associated with massive intra-abdominal mesothelial-
PERKOFF G.T. cell sarcoma
NULL F.C. New Eng.Journ.Med. 23 avril 1959 260 p.847-852
KIMMEL J.R.
TYLER F.N.



- SILVIS R.S.
SIMON D.S. Marked hypoglycemia associated with non pancreatic tumors
New Eng.Journ.Med. 5 janvier 1956 254 p.14-17
- SORS C.
LEGER L.
DUBOST C.
THOMERET G. Les mésothéliomes thoraciques hypoglycémiant
Revue de la Tub.1962 26 p.1268-1284
- TASHIMA C. Hypoglycemia with an intrathoracic mass
New York State Journ.Med.1962 62 p.2005-2009
- TUGAYE A.
DAUMET P.
GARNIER C.
MIGNOT J. Hypoglycémie par tumeur mésenchymateuse thoracique
Diabète 1965 13 p.317-321
- UNGER R.H. The riddle of tumor hypoglycemia
Am.Journ.Med.1966 40 p.325-330
- VOLK B.W.
GOLDNER H.G.
WAINFIELD B. Spontaneous hypoglycemia with abdominal spindle-cell sarcoma
Geriatrics juin 1960 15 p.473-479
- WHITNEY J.E.
HELLER B.I. Increased insulin-like activity of serum in patient with
spontaneous hypoglycemia associated with retroperitoneal
fibrosarcoma
Am.Journ.Med avril 1961 30 p.633-636
- ZOLLNER S.
WINKELBAUER Intrathorakaler Tumor mit spontan Hypoglykämie
Klin.Med.1958 13 p.289-296

*

*

*

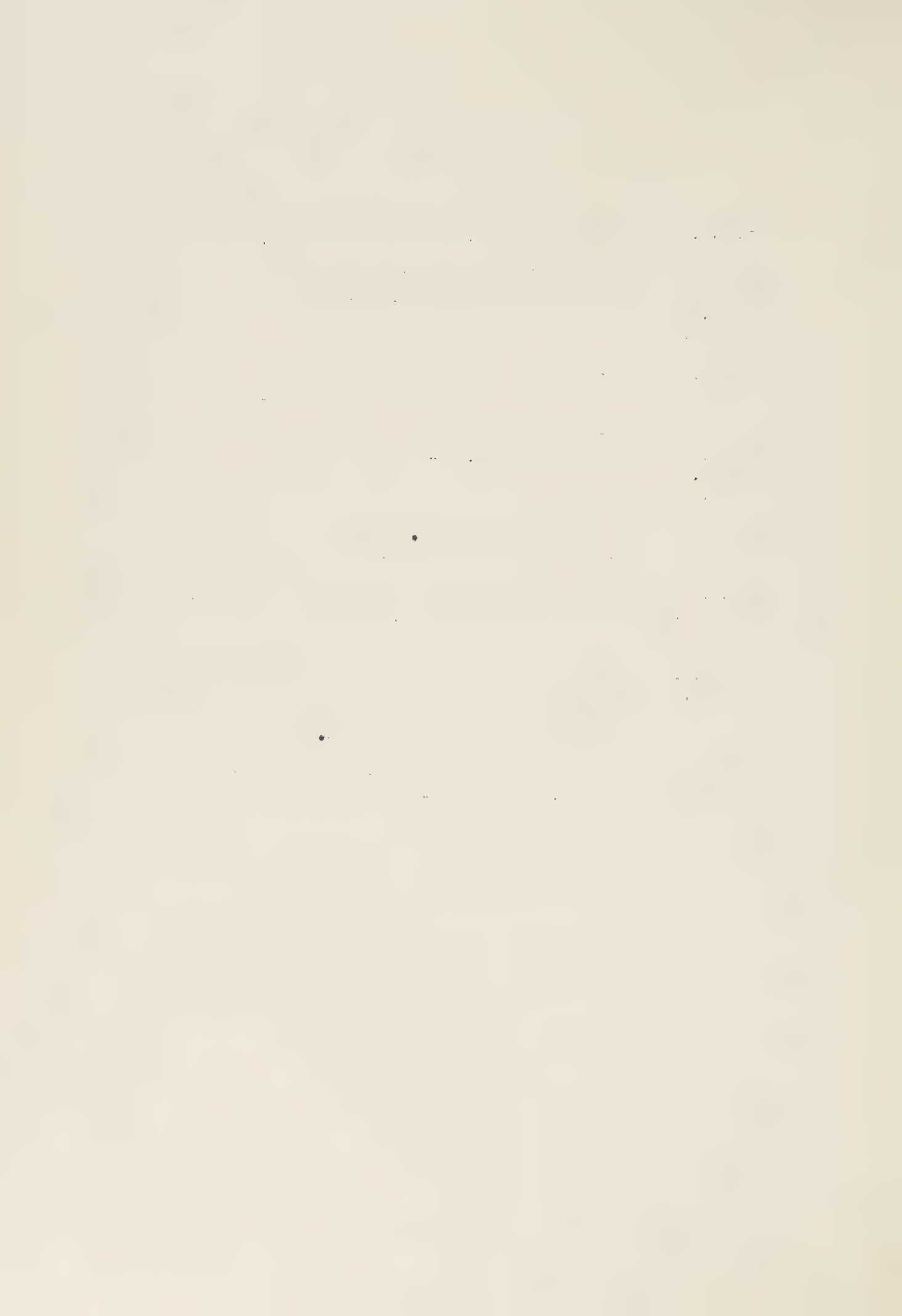


Table des Matières

I.	Introduction.....	6
II.	Historique.....	10
III.	Observation.....	18
IV.	Etude clinique.....	35
V.	Anatomopathologie.....	40
VI.	Physiopathogénie.....	46
VII.	Diagnostic positif et différentiel.....	53
VIII.	Traitement.....	56
IX.	Conclusions.....	59
	Bibliographie.....	61

